

Artigo

Cem anos do Teste de Difusão ao Monóxido de Carbono nas Doenças Pulmonares
One hundred years of carbon monoxide diffusion test in lung diseases

Rogério Rufino¹, Cláudia Henrique da Costa¹

Resumo

Em 2015 fazem exatamente cem anos desde a primeira publicação a descrever um método de aferição da respiração única de permeabilidade dos gases. Atualmente, os testes são realizados por sistemas automatizados utilizando a manobra de respiração única já padronizada internacionalmente. Este artigo aborda as técnicas usadas nesta medida, as equações de normalidade existentes e como interpretar dos dados obtidos.

A interpretação dos resultados obtidos devem ser feita de forma cuidadosa. Tanto doenças obstrutivas como restritivas podem causar redução da capacidade de difusão ao monóxido de carbono. Quando usado em indicações clínicas bem estabelecidas e, principalmente, quando os resultados são analisados em conjunto com a clínica, radiologia e a medida dos volumes e fluxos pulmonares, o teste da difusão pode ser uma rica ferramenta no auxílio diagnóstico e prognóstico.

Os aparelhos atualmente disponíveis no mercado para realização do teste são extremamente confiáveis, provendo exames reprodutíveis e acurados, no entanto, são equipamentos caros, devendo ser importados o que dificulta a disseminação da técnica.

Descritores: troca gasosa, difusão pulmonar, capacidade de difusão, monóxido de carbono

Abstract

In 2015 make exactly one hundred years since the first report describing a single-breath method of measuring permeability of gases. Currently, tests are performed by automated systems using the single breath maneuver already internationally standardized. This article discusses the techniques used in this measure, the existing normal equations and how to interpret the data obtained.

The interpretation of the results obtained should be done carefully. Both obstructive and restrictive diseases can cause reduced diffusion capacity for carbon monoxide. When used in well-established clinical indications and especially when the results are analyzed together with the clinical, radiology and the measured lung volumes and flows, the diffusion test can be a rich tool in the diagnosis and can also provide the prognosis.

Devices currently available in the market for the test are extremely reliable, providing reproducible and accurate tests. However, they are expensive equipment and must be imported which hinders the spread of technology.

Key-words: Exchange gases, lung diffusion, diffusion capacity, carbon monoxide

1 - Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Endereço para correspondência: Av. 28 de Setembro, 72 – 2º andar – Disciplina de Pneumologia - Vila Isabel – Rio de Janeiro – CEP 20551-030

Email: rrufino@uerj.br

História

Há 100 anos o método de respiração para medida da capacidade de difusão ao monóxido de carbono (CO) foi descrito pela primeira vez¹. Daquela época para os dias de hoje, o avanço da fisiopatologia pulmonar foi significativo. Muito do conhecimento atual da troca gasosa foi apresentado nos trabalhos de mais de um século atrás. Vamos tentar neste artigo demonstrar o entusiasmo que os pneumologistas têm por este método, ainda pouco utilizado e precariamente divulgado na formação médica.

Schack Krogh, médico e zoologista dinamarquês, que tinha sido assistente de Christian Bohr (médico que definiu o espaço morto pulmonar), ambos ganhadores do prêmio Nobel, estudavam a troca gasosa pulmonar no final do século XIX e início do século XX. A futura esposa de Schack era sua aluna na escola de medicina. Ele já era assistente de Bohr, em Copenhagem, e, posteriormente, ela também iria ajudá-lo. Bohr acreditava que o oxigênio era secretado pelo epitélio pulmonar. O casal Krogh, no entanto, tinha outra teoria e não concordava com o seu mestre². Ao invés de secreção, eles acreditavam somente na difusão dos gases pelo alvéolo, fato publicado em 1910. Este conceito de troca gasosa, que hoje ainda é utilizado, considerado a difusão do ar alveolar para a corrente sanguínea e vice-versa. Em 1915, ou seja, há cem anos, Marie Krogh foi a primeira a publicar um artigo sobre o método de aferição da respiração única de permeabilidade dos gases, que se relacionava com a superfície de difusão pulmonar em humanos³. Este exame foi realizado em uma única pessoa do gênero masculino. Naquela época, foi estabelecido o conceito de “membrana pulmonar”, ou até pouco tempo atrás, membrana alvéolo-capilar pulmonar. Ela conseguiu determinar pela primeira vez uma constante de difusão que estaria relacionada à

permeabilidade e à área de superfície de troca pulmonar. Em 1945, foi publicado que a quantidade e a patência dos capilares pulmonares estavam relacionadas com a constante de difusão em pessoas saudáveis². Nesse período, foi cunhado o termo de “capacidade de difusão”, que se refere às variações da difusão conforme as atividades físicas. Ao exercício, a difusão seria maior, em repouso, seria menor.

Desde os idos de 40 até os dias de hoje, o monóxido de carbono (CO) foi o gás preferencial para o estudo da capacidade de difusão, por dois motivos: 1) ausência de concentração sanguínea de CO; 2) a ligação de maior afinidade do CO com a hemoglobina. Isto impediria uma variação de sua medida no ato respiratório. Essa ligação na hemoglobina é 250 vezes mais firme do que com o oxigênio.

Técnica da medida Difusão da Monóxido de Carbono

Naquela época, o método de aferição do CO era extremamente complexo: após um de 20 minutos, era puncionada a artéria radial (ou braquial) do indivíduo, colocado um cateter para coleta dos gases sanguíneos e um pregador nasal. A pessoa era instruída a respirar através de uma válvula (espaço morto 85mL) por 6 a 8 minutos uma concentração de 0,1% de CO. No segundo minuto, o gás expirado era conectado a um saco de Douglas (figura 1), com espaço morto de 300mL, o qual era esvaziado, e o circuito reconectado à válvula expiratória. No 5º e 6º minuto, o gás expirado era novamente coletado no saco de Douglas, enquanto contava-se o número de expirações realizadas e eram coletados 15mL de sangue arterial em seringa heparinizada³.



Figura 1. Técnica da coleta de gases expiratórios

Obs. Foi descrito pelo fisiologista Douglas em 1911 para coletar os gases expirados. Os sacos (Figura 1A) possuíam diversos tamanhos, utilizava uma válvula unidirecional (figura 1B) e um medidor com diversas conexões (Figura 1C). Fonte: <http://www.pftforum.com/history/category/douglas-bag/>

Hoje, o método da medida da Capacidade de Difusão ao monóxido de carbono (DLCO) é automatizado, com cálculos imediatos, tendo sido padronizada a técnica de uma única respiração. O seu princípio se baseia em medir a quantidade (em mililitros) de CO que se difunde para os capilares pulmonares durante uma respiração

sustentada por 10 segundos (pausa inspiratória) após a inalação de uma concentração conhecida de CO.

Os equipamentos variam, mas os princípios básicos são os mesmos. Duas técnicas são frequentemente empregadas: 1) respiração sustentada com uma amostra de gás alveolar colhida em bolsa; 2) respiração susten-

tada com um analisador de gás de resposta rápida, sem bolsa, para colheita do gás alveolar. O paciente deverá estar em posição sentada, de forma confortável, num ambiente tranquilo, acoplado ao aparelho de função pulmonar através de bocal apropriado com vedação do nariz (grampo nasal) para não haver fuga de ar. Após uma expiração lenta até o volume residual (VR), realiza-se uma inspiração rápida, mas não forçada. Indivíduos sadios devem ser capazes de inspirar pelo menos 90% de sua capacidade vital (CV) em 2,5 segundos. Ao alcançar a capacidade pulmonar total (CPT), o paciente deve fazer uma pausa inspiratória de aproximadamente 10 segundos e, em seguida, expirar rapidamente o gás inalado de forma suave e sem interrupções. Um volume de 0,5 a 1,0L deve ser coletado durante o período de 4 segundos. O início da expiração é automaticamente desprezado pelo aparelho (volume de *washout*). O volume de ar expirado, a seguir, é coletado para análise que irá determinar a diferença de CO inspirado pelo CO expirado (CO difundido). O volume alveolar também é medido através de um gás traçador inerte (hélio). O paciente inala um volume de gás teste contendo 10% de hélio (He), 0,3% de CO e 21% de oxigênio (O₂) com o restante de nitrogênio (N₂). O resultado é expresso em mL/min/mmHg de pressão parcial alveolar, sob condições padrão de temperatura e pressão (BTPS), respectivamente 37° C e 760 mmHg. Com relação à pausa inspiratória, a *American Thoracic Society* (ATS) e a *European Respiratory Society* (ERS) recomendam a utilização do método de Jones-Mead, que inclui 70% do tempo inspiratório e 50% do tempo de coleta expiratória⁷.

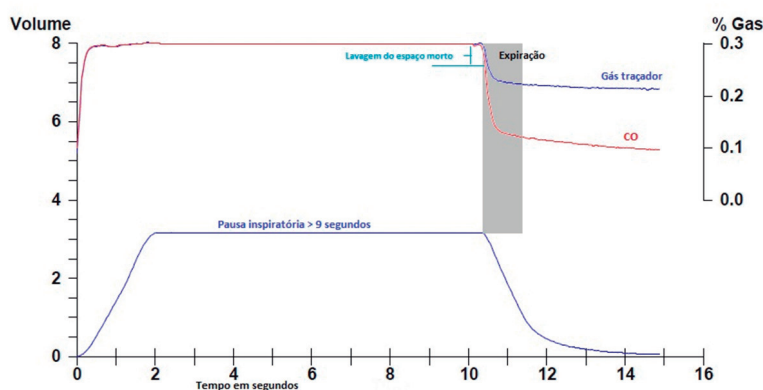


Figura 2. Curva da medida do volume de CO no método de respiração única

Da Membrana Pulmonar à Difusão

O conceito de difusão refere-se à transferência do gás da região de maior concentração para uma de menor concentração. No pulmão, a área de corte transversal dos bronquíolos respiratórios é aproximadamente 200 vezes superior à da traqueia. Assim, o ar ao atingir os ácinos respiratórios terá a sua velocidade reduzida, chegando próxima a zero, o que permitirá a transferência de gases do centro do ácino para a sua periferia. O processo de

difusão se realizará. A velocidade desse processo é extraordinariamente elevada, algo próximo a 0,002 segundo. Desta forma, a difusão intra-acinar é praticamente instantânea⁴. A limitação da difusão dos gases não ocorre na região intra-acinar, mas sim na "membrana alvéolo capilar pulmonar". Para entender isto, vamos compreender a Lei de Física de Fick, proposta em 1870. Adolf Fick era um médico alemão, mas com profundo conhecimento de matemática e que conseguiu pela primeira vez determinar o débito cardíaco. Ele estabeleceu que a velocidade de transferência de um gás através de uma membrana é proporcional à área e à diferença de concentração entre os seus dois lados, sendo inversamente proporcional à espessura⁵.

O corpo humano possui algo em torno de 300 milhões de alvéolos e cada alvéolo um diâmetro de 0,2mm. As paredes alveolares são extremamente finas e entre os alvéolos há uma sólida rede de capilares se conectando, uma malha capilar. Poderíamos estruturar a difusão simples como de ar para ar (centro do ácino para periferia), através da membrana respiratória e na difusão no sangue.

Os gases respiratórios são em geral altamente lipofílicos. A membrana respiratória é composta de uma camada líquida do alvéolo e que contém surfactante, do epitélio alveolar, da membrana basal epitelial, do espaço intersticial (do epitélio alveolar à membrana capilar), da membrana capilar (em muitos lugares elas são fundidas com a membrana basal epitelial alveolar) e da membrana capilar endotelial.

Técnica da DLCO

Os seguintes critérios para aceitação das curvas de DCO foram padronizadas pelas sociedades americanas e europeias⁷ e devem ser seguidos:

- 1) O traçado da inspiração do volume residual (VR) até a capacidade pulmonar total (CPT) deve ser rápido e suave;
- 2) A inspiração deve ser rápida, mas não forçada (menos que 2,5s em indivíduos normais e menos que 4s em pacientes com obstrução);
- 3) O volume de lavagem do espaço morto deve estar entre 0,75 a 1,0L. Utiliza-se 0,5L, se a CV for menor do que 2,0L;
- 4) O volume de amostra alveolar deve ser de 0,5 a 1,0L, a menos que análise contínua seja utilizada;
- 5) O volume inspirado deve ser de pelo menos 90% da melhor capacidade vital (CV) obtida antes;
- 6) O tempo de sustentação da respiração deve situar-se entre 9 a 11 segundos, usando-se o método de Jones;

7) Deve-se repetir o exame, a intervalos de 4 a 5 minutos. No máximo, 5 curvas devem ser realizadas;

8) A média de duas ou mais manobras aceitáveis, estando dentro de 10% ou 3mL CO/min/mmHg.

Um dos problemas encontrados é que em alguns pacientes, a CV é muito baixa e reduzindo o volume de lavagem morto de 0,75 a 1L para 0,5L, transformará a amostra alveolar na quase totalidade da capacidade vital.

O tabagismo diminui a DLCO em média de 4 a 5mL/min/mmHg por um efeito agudo. É importante a solicitação de abstinência do fumo por pelo menos 24 horas, para reduzir essa interferência nos valores encontrados⁸.

Equações da DLCO

Os Consensos de 2005 da ATS e da ERS não fazem nenhuma recomendação sobre as melhores equações de referências^{7,9}. Porém, a escolha da equação de referência poderá causar diferenças marcantes na identificação e quantificar a anormalidade. Sabe-se que a altura, a idade, o peso, o gênero e, provavelmente, a etnia podem interferir nos valores de referência.

Muitos estudos têm escolhido as equações de referência de Miller e cols. de 1983¹⁰. Esta equação é de uma população americana de média de idade de 43 anos e não fumantes. Alguns autores têm avocado a equação de Thompson e cols.¹¹, datada de 2008, realizada com quase 1.000 adultos saudáveis e não fumantes australianos, com média de idade de 57 anos. A equação de Crapo e Morris de 1981¹² realizada em 245 indivíduos saudáveis, numa região a 1.400 metros acima do mar, também é utilizada. Sabe-se que a difusão tende a diminuir com a idade, especialmente, após os 60 anos e essas equações foram realizadas em populações mais novas, o que pode subestimar os resultados encontrados em idosos¹³. No Brasil, a equação de Neder e cols.¹⁴ realizada em 100 indivíduos saudáveis demonstrou diferenças em relação às equações americanas^{15,16} e italiana¹⁷.

Interpretação dos resultados

Muitas são as indicações de realização da DLCO (quadro 1). Os seus resultados auxiliam na definição clínica e no acompanhamento de doenças pulmonares¹⁸.

Quadro 1. Indicações da DLCO

Auxiliar no diagnóstico precoce das doenças intersticiais pulmonares
Auxiliar no diagnóstico precoce de rejeição pós- transplante
Auxiliar na diferenciação entre asma e DPOC
Auxiliar no diagnóstico diferencial de restrição de volume
Avaliação pré-operatória de ressecção pulmonar
Avaliação pré-operatória torácica e abdominal em pacientes com doença pulmonar
Indicação de transplante pulmonar
Monitoração do enfisema pulmonar

A interpretação da DLCO, em conjunto com a avaliação dos volumes pulmonares, é essencial para o diagnóstico. Muitos são os diagnósticos de alteração da DLCO (quadro 2) e a sua interpretação deve ser realizada em conjunto com a espirometria (e, se possível, medida de todos os volumes pulmonares) e com um método de imagem¹⁸.

Quadro 2. Doenças que modificam a DLCO

Doenças com DLCO diminuída	Doenças com DLCO aumentada
Enfisema	Asma*
Sarcoidose**	Sarcoidose**
Pneumectomia	Policitemia
Mixedema	Doenças do colágeno (com hemorragia alveolar)
Anemia	Hemorragia pulmonar aguda
Doença da válvula mitral	Shunt esquerdo-direito
Doenças do colágeno	Cirrose hepática (comunicações arteriovenosas)
Fibrose pulmonar idiopática	
Pneumonia por hipersensibilidade	
Infiltrado pulmonar por uso de drogas	
Bronquiolite obliterante	
Tromboembolismo pulmonar (com hipertensão pulmonar)	
Shunt direito-esquerdo	
Insuficiência renal	
Cirrose hepática	
Pneumocistose	

Obs: * os exames em pacientes asmáticos quase sempre são dentro da normalidade. ** a sarcoidose pode apresentar valores elevados, quando ainda não possui cicatrizes pulmonares, nas fases mais precoces da doença. Em geral, ela se encontra reduzida na doença crônica.

A anemia é uma causa de redução da DLCO. Dessa forma, é importante que haja correção do valor encontrado pelo hemoglobina colhida no dia do exame. A classificação de gravidade é definida pelo valor percentual e não pelo valor absoluto (quadro 3). Na prática clínica, verifica-se que o mais importante é a associação com a espirometria do que o estágio isolado da DLCO. Além disso, sabe-se que valores inferiores a 40%, podem ter um valor de prognóstico reservado, dependendo da doença. É improvável que ocorra dessaturação ao teste da caminhada de 6 minutos e ao exercício em pacientes que apresentem a DLCO dentro da faixa da normalidade¹⁹.

Quadro 3. Classificação da Gravidade

Normal:	80-140%*
Diminuída:	Leve: >60 e ≤ 80%
	Moderada: 40 a 60 %
	Acentuada: < 40%
Aumentada:	>140%

Obs. *A Disciplina de Pneumologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro considera esses valores, que tem valores diferentes do limite inferior da normalidade de 80 para 75%⁹.

O ajuste da DLCO pelo volume alveolar é controverso. Na prática, nós recomendamos somente utilizar o valor percentual da DLCO para a sua análise interpretativa. Conceitualmente, a redução da DLCO é muito menor que a perda de volume, podendo sugerir uma anormalidade extraparenquimatosa como obesidade, derrame ou espessamento pleural, fraqueza neuromuscular e cifoescoliose. Por outro lado, quando a redução da DLCO é maior que a perda de volume, sugere-se uma anormalidade parenquimatosa. Contudo, essa relação não é linear, não sendo possível aceitar o volume alveolar como sendo a melhor forma de correção da DLCO (quadro 4).

Quadro 4. Interpretação conjunta da DLCO e da espirometria

DLCO baixa com Espirometria normal
Anemia Doença vascular pulmonar Doença intersticial precoce Aumento da carboxihemoglobina Doença combinada (enfisema e fibrose pulmonar idiopática)
DLCO baixa com distúrbio ventilatório restritivo
Doenças pulmonares intersticiais Vasculites pulmonares* Hipertensão pulmonar
DLCO baixa com distúrbio ventilatório obstrutivo
Enfisema Linfangioleiomiomatose Granulomatose de células de Langerhans Bronquiolites Bronquiectasias
DLCO baixa com distúrbio ventilatório misto
Sarcoidose Granulomatose de células de Langerhans Asbestose Paracoccidiodomicose Insuficiência cardíaca Hipertensão pulmonar

Obs. As vasculites pulmonares podem apresentar valores de DLCO elevado, quando há presença de hemorragia.

Considerações Finais

A DLCO mede a capacidade dos pulmões de transferir o CO pela interface alvéolo-capilar. Atualmente, os testes são realizados por sistemas automatizados utilizando a manobra de respiração única já padronizada internacionalmente. O teste é extremamente relevante para o acompanhamento de muitas doenças pulmonares, particularmente nas doenças intersticiais. Utiliza-se o valor percentual para definição da gravidade de difusão de gases. A utilidade da DLCO em prever complicações pós-operatórias após ressecção pulmonar tem sido extensamente avaliada, demonstrando que a DLCO (% previsto) é importante preditor de mortalidade e complicações pós-operatórias²⁰. Atualmente, os equipamentos de DLCO no Brasil são importados, sendo claramente isto uma dificuldade para que o teste seja mais conhecido e utilizado longe de grandes centros urbanos.

Referências

- Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J Physiol* 1915; 49: 271.
- Schmidt-Nielsen B. August and Marie Krogh and respiratory physiology. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1984; 57(2):293-303.
- Roughton FJW. The average time spent by the blood in the human lung capillary and its relation to the rates of CO uptake and elimination in man. *Am J Physiol* 1945; 143: 621.
- Guyton AL, Hall JE. *Physical Principles of Gas Exchange; Diffusion of Oxygen and Carbon Dioxide Through the Respiratory Membrane*. In: __ Textbook of medical physiology. 11ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2006, p.491-501.
- Klocke RA. Diffusion, chemical reactions, and diffusing capacity. In: Fishman A, Elias J, Fishman J, Grippi M, Senior R, Pack A. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies; 2008, p. 191-200.
- Scarpelli EM. The Alveolar Surface Network: A New Anatomy and Its Physiological Significance. *Anat Rec* 1998; 251(4): 491-527.
- Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, Grinten CPM, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26: 720-735.
- Pereira CAC, Viegas CAA, Rufino R. Capacidade de difusão do monóxido de carbono. *J Pneumol* 2002; 28(Supl 3): 122-138.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-968.
- Miller A, Thornton JC, Warshaw R, Anderson H, Teirstein AS, Selkoff IJ. Single breath diffusing capacity in a representative sample of the population of Michigan, a large industrial state. Predicted values, lower limits of normal, and frequencies of abnormality by smoking history. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127(3):270-277.
- Thompson BR, Johns DP, Bailey M, Raven J, Walters EH, Abramson MJ. Prediction equations for single breath diffusing capacity in a middle aged Caucasian population. *Thorax* 2008; 63(10):889-893.
- Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis* 1981;123(2):185-189.
- Miller A, Enright PL. PFT Interpretive Strategies: American Thoracic Society/European Respiratory Society 2005 Guideline Gaps. *Respir Care* 2012;57(1):127-133.
- Neder JA1, Andreoni S, Peres C, Nery LE. Reference values for lung function tests. III. Carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Braz J Med Biol Res* 1999;32(6):729-737.
- Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987;136(5):1299-1307.
- Knudson RJ, Kaltenborn WT, Knudson DE, Burrows B. The single-breath carbon monoxide diffusing capacity. Reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(4):805-811.
- Paoletti P, Viegi G, Pistelli G, Di Pede F, Fazzi P, Polato R, et al. Reference equations for the single-breath diffusing capacity. A cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(4):806-813.
4. Dias RM, Chauvet PR, Siqueira HR, Rufino R. Testes de Função Pulmonar – Do Laboratório à Aplicação Clínica com 100 Exercícios para Diagnóstico. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. 211 p.
- Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, Levin D. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984;310(19):1218-1221.
- Puente-Maestú L, Villar F, González-Casurrán G, Moreno N, Martínez Y, Simón C, et al. Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery in patients with postoperative FEV₁ and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide < 40%. *Chest*. 2011;139(6):1430-1438.